412

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1906 N°

# THÈSE

POUR

## LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue le mercredi 18 Juillet 1906, à 1 heure*

PAR

**Paul-Eugène SARRAZIN**

---

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

# L'OPOTHÉRAPIE HÉPATIQUE

## Opothérapie biliaire

---

*Président :* M. POUCHET, *Professeur.*

*Juges :* MM. GAUCHER, *Professeur.*
CLAUDE, *Agrégé.*
BALTHAZARD, *Agrégé.*

---

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

---

PARIS
LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
JULES ROUSSET
1, rue Casimir-Delavigne, 1
—
1906

# FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

| | |
|---|---|
| **Doyen** | M. DEBOVE. |
| **Professeurs** | MM |
| Anatomie | POIRIER. |
| Physiologie | Ch. RICHET. |
| Physique médicale | GARIEL. |
| Chimie organique et chimie minérale | GAUTIER. |
| Histoire naturelle médicale | BLANCHARD. |
| Pathologie et thérapeutique générales | BOUCHARD |
| Pathologie médicale | HUTINEL. |
| Pathologie chirurgicale | BRISSAUD |
| Anatomie pathologique | LANNELONGUE. |
| Histologie | CORNIL. |
| Opérations et appareils | Mathias DUVAL |
| Pharmacologie et matière médicale | SEGOND. |
| Thérapeutique | POUCHET. |
| Hygiène | GILBERT |
| Médecine légale | CHANTEMESSE. |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | BROUARDEL. |
| Pathologie expérimentale et comparée | DEJERINE. |
| | ROGER. |
| Clinique médicale | HAYEM. |
| | DIEULAFOY. |
| | DEBOVE. |
| | LANDOUZY. |
| Maladies des Enfants | GRANCHER. |
| Clinique de pathol. mentale et des malad. de l'encéphale. | JOFFROY. |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | GAUCHER. |
| Clinique des maladies du système nerveux | RAYMOND. |
| | LE DENTU |
| Clinique chirurgicale | TERRIER. |
| | BERGER. |
| | RECLUS. |
| Clinique ophtalmologique | DE LAPERSONNE |
| Clinique des maladies des voies urinaires | GUYON |
| Clinique d'accouchements | PINARD. |
| | BUDIN. |
| Clinique gynécologique | POZZI. |
| Clinique chirurgicale infantile | KIRMISSON |
| Clinique thérapeutique | Albert ROBIN. |

## Agrégés en exercice.

| MM | MM | MM | MM |
|---|---|---|---|
| AUVRAY. | DUPRE. | LEGRY. | PROUST. |
| BALTHAZARD. | DUVAL. | LEGUEU. | RENON. |
| BRANCA. | FAURE. | LEPAGE. | RICHAUD. |
| BEZANÇON. | GOSSET. | MACAIGNE. | RIEFFEL (chef des Travaux anatomiques). |
| BRINDEAU. | GOUGET. | MAILLARD. | TEISSIER. |
| BROCA André. | GUIART. | MARION. | THIROLOIX. |
| CARNOT. | JEANSELME. | MAUCLAIRE. | VAQUEZ. |
| CLAUDE. | LABBE. | MERY. | WALLICH. |
| CUNEO. | LANGLOIS. | MORESTIN. | |
| DEMELIN. | LAUNOIS. | POTOCKI. | |
| DESGREZ. | | | |

Par délibération en date du 8 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE, DE MES FRÈRES
ET DE MA SŒUR

---

A MA MÈRE,

A MES FRERES, A MA SŒUR,

A MA MARRAINE,

A MA FAMILLE,

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR G. POUCHET

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

# ATANT-PROPOS

Arrivé au terme de nos études, nous sommes heureux d'adresser ici à nos maîtres, conformément à l'usage, l'expression de nos sincères remerciements ;

D'abord à nos maîtres de l'école de Besançon MM. Magnin, Prieur, Chapoy, Gauderon, Baigue, Bolot, Heitz, Hyenne, Roland. Particulièrement à M. Mandereau dont nous avons eu l'honneur d'être le préparateur.

Puis à nos maîtres de la Faculté de Paris, MM, Budin et Gaucher qui nous ont accueilli avec tant de bienveillance dans leurs services.

A M. le Professeur agrégé Carnot dont nous ne saurions oublier la très grande bienveillance.

A M. le docteur Chevalier qui nous a donné l'idée de ce travail, et qui, par ses conseils éclairés, nous a permis de le mener à bonne fin.

A M. le Professeur Pouchet qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous les prions tous d'accepter l'hommage de notre plus vive reconnaissance.

# INTRODUCTION

L'usage d'employer la bile comme médicament n'est pas une nouveauté de nos temps modernes. C'est plutôt un héritage que nous a légué l'antiquité. Il est arrivé jusqu'à nous, conservant, dans les différents âges, la popularité dont il jouissait primitivement. En remontant, en effet, le cours des années, on voit toutes les époques de l'histoire vanter les propriétés merveilleuses de cette médication ; et c'est aux origines mêmes de la médecine que nous devons nous reporter pour la voir faire son entrée dans la thérapeutique.

C'est ainsi que les extraits bibliques rapportent la guérison du vieux Tobie par le fiel de poisson.

En 460 avant Jésus-Christ, Hippocrate conseille contre l'engorgement intestinal des suppositoires faits de miel et de fiel de taureau.

En 320 avant Jésus-Christ, Mélitus emploie le fiel humain contre les ophtalmies.

Chez les latins de même que chez les grecs, la médication biliaire est fort en honneur. Les disciples d'Asclépiade y ont souvent recours et en usent dans les maladies les plus diverses.

En 40 av. J.-C., Celse préconise le fiel de taureau, en onctions, dans l'angine. Avec le fiel du même animal, il compose une pommade douée de vertus légèrement corrosives. L'asthme, les maux d'yeux cèdent au même traitement.

En 75 av. J.-C., Dioscoride d'Anazarbe recommande le fiel de hérisson dans les hydropisies, les convulsions, les maladies des reins. Le foie d'âne est particulièrement indiqué aux épileptiques ; celui de chèvre aux malades ayant la vue basse.

Dans son traité d'histoire naturelle, Pline vante également les heureux effets du traitement hépatique dans l'épilepsie et la faiblesse de la vue.

Galien et Oribase préconisent le foie de loup dans les affections hépatiques.

Au moyen âge, nous retrouvons les mêmes pratiques et le médecin d'Aroun-al-Raschid, Mesnie (765-809) donne du foie de loup dans les maladies du foie.

Cet usage, en vigueur chez les Arabes, a son influence sur les écoles qui se fondent à cette époque. Nous voyons le doyen de l'Ecole de Salerne, Nicolas Prœpositus recommander les préparations de foie et de bile dans les affections hépatiques.

Guy de Chauliac, professeur à l'Ecole de Montpellier, chirurgien du pape Clément VI, proclame les bienfaits de l'organothérapie.

L'Ecole de Paris compte également parmi ses maîtres des approbateurs fervents de cette ancienne méthode. Un moine dominicain, Albert Legrand, réunit ses élèves sur la place qui porte encore son nom (place Maubert) et leur

apprend que le foie du loup, du lion, de l'âne, de la brebis, du vautour sont des remèdes héroïques dans les maladies hépatiques.

La Renaissance imprime une impulsion nouvelle aux lettres, aux sciences et aux arts ; elle n'en reste pas moins attachée aux traditions médicales, en particulier à l'organothérapie. Et si Paracelse brûle publiquement à Bâle les livres de Galien, le *Dixit Galienus* a toujours sur lui l'influence d'une autorité non discutable.

Dusseau, plus encore que son contemporain, enseigne les mêmes pratiques et ne néglige pas à ce sujet d'entrer dans quelques détails. Il recommande de « lier le goulet de la vésicule et la plonger dans l'eau bouillante pendant le temps de réciter dix fois l'oraison du *Pater*... »

Du Pinet de Moroy emploie le foie du loup, du lièvre, de l'âne qu'il fait sécher, réduire en poudre « de laquelle il baille pour remède souverain à ceux qui sont travaillés du foie et aux hydropiques ». Il est également permis d'accommoder la médication « avec du vin doux comme serait celui de Malvoisie. »

Respectueux des traditions, le XVII^e^ siècle devait naturellement rester fidèle à une méthode thérapeutique que la Renaissance elle-même avait conservée.

Joseph Duchesne de la Violette (1624), médecin de Henri IV, y a recours dans l'ictère, les hydropisies et autres maladies du foie.

Enfin, nous arrivons au XVIII^e^ siècle où ces médicaments grossiers perdent peu à peu leur prestige. Les manipulations que l'on fait subir aux préparations enlèvent à ces dernières leurs vertus spéciales et avec elles leur popula-

rité. Les progrès de la physique, de la chimie et de la botanique tournent d'ailleurs les esprits d'un autre côté.

Dans son dictionnaire des drogues, Nicolas Lemery pourra parler encore des vertus du foie ; l'abbé Rousseau, attaché à la personne de Louis XIV, pourra lui aussi y faire allusion : ce sont là des échos isolés qui ne trouveront aucune répercussion dans les écrits d'alors. La fortune de l'organothérapie va rapidement décroître ; les malades n'ont aucune foi en son usage, les savants la méprisent laissant aux empiriques le soin de vanter ses heureux effets, aux apothicaires le droit d'étaler à leurs boutiques les derniers restes de cette vieille médication.

La méthode qui avait résisté si longtemps aux variations humaines ne pouvait ainsi disparaître.

Le XIX^e^ siècle devait bientôt la tirer de l'oubli où l'avait plongée le XVIII^e^. Le 1^er^ juin 1889, Brown Séquard fait à la Société de biologie sa communication retentissante ; il annonce qu'ayant injecté sous sa peau un liquide obtenu en triturant dans de la glycérine des testicules de cobayes, il avait eu la satisfaction de voir s'atténuer chez lui toutes les misères de la vieillesse. On rit beaucoup d'abord et on accueillit cette médication par des plaisanteries faciles à comprendre. L'illustre professeur du Collège de France revient à la charge ; d'Arsonval et Variot répètent ses expériences ; une pléiade de travailleurs se lancent dans cette voie nouvellement ouverte. Sous l'impulsion de MM. Gilbert et Carnot, l'opothérapie hépatique reprend dans la thérapeutique sa place un instant perdue. De leurs travaux, elle sort sans doute plus féconde, affranchie de

la routine et de l'empirisme et basée sur des conceptions nouvelles en rapport avec la physiologie des êtres.

Tel est le rôle considérable qu'à joué l'usage du foie dans la thérapeutique.

Nous laissons à d'autres le soin de juger cette médication en général. Notre intention est de limiter notre sujet et de ne nous occuper que de l'opothérapie biliaire.

Est-ce trop présumer de nos humbles connaissances que de nous mettre, franchement, en opposition d'idées avec les croyances universellement admises durant de longs siècles ?

Refuser à la bile les avantages que semblent lui avoir conférés ces dernières années, est-ce faire œuvre d'une indépendance injustifiée ?

Nous ne le pensons pas, car c'est auprès de maîtres éminemment distingués que nous nous sommes fait notre opinion à ce sujet. C'est à leurs travaux, à leur enseignement journalier que nous empruntons les bases de notre modeste travail.

Après avoir dit quelques mots sur la sécrétion biliaire sur la composition de la bile, nous discuterons les résultats de son emploi en médecine, et nous conclurons au rejet de cette médication, à cause de sa grande toxicité, à cause des manifestations qu'elle imprime à toutes les grandes fonctions de l'économie.

# PREMIÈRE PARTIE

## CHAPITRE PREMIER

### Sécrétion biliaire.

La bile, sécrétée par les cellules du foie, suit les canalicules et les canaux hépatiques et s'écoule dans le duodénum par le canal cholédoque. Sur le trajet de celui-ci se trouve interposée la vésisule biliaire, reliée au cholédoque par le conduit cystique. C'est là que, dans l'intervalle des digestions, la bile s'emmagasine pour être deversée dans l'instestin après les repas et suivant les besoins.

La quantité de bile sécrétée en 24 heures peut être évaluée approximativement chez l'homme à 800 centimètres cubes. La sécrétion est continue, tout en offrant deux maxima : l'un à 9 heures du matin : l'autre de 9 heures à 11 heures du soir.

Le jeûne diminue, au bout de quelque temps, la sécrétion biliaire, mais c'est surtout la quantité d'eau qui varie.

L'alimentation ne fait pas sentir de suite son influence, mais seulement après 10, 12, 14 heures. Les choses se

passent comme si les maxima de l'activité sécrétoire correspondaient à la fin de l'absorption des produits digérés et à l'intervention du foie sur ces produits.

L'influence de la circulation est manifeste : la ligature des veines hépatiques et de la veine porte aboutit à la suppression complète de la sécrétion organique. La compression de la veine porte agit dans le même sens.

Les excitations nerveuses et les réflexes auraient également leur action.

Certains auteurs ont soutenu que peu de substances étaient capables de modifier la quantité et la composition de la bile.

A leur dire, le meilleur et peut-être le seul cholagogue vrai, actuellement connu, serait la bile. L'ingestion de ce liquide augmenterait non seulement l'eau mais aussi les parties constituantes de la bile excrétée. Nous dirons plus loin ce que nous pensons de cette assertion.

Nous venons de voir que la sécrétion biliaire est continue ; il n'en est pas de même de son excrétion. Bruno a observé ce phénomène sur un chien porteur d'une fistule duodénale. Dans ces conditions l'écoulement de la bile ne se produit que si l'estomac contient des aliments. Il commence après une certaine période latente et continue tant que le chyme alimentaire passe de l'estomac dans le duodénum.

Aussitôt que l'estomac s'est complètement vidé, l'excrétion de la bile s'arrête. Toutes les substances ne sont pas actives. Les produits de la digestion des albuminoïdes, les substances extractives de la viande, les graisses provoquent

l'écoulement biliaire. Les influences psychiques sont sans effet.

Divers états pathologiques et en particulier les affections du foie retentissent sur la sécrétion pour la modifier soit dans sa quantité, soit dans sa qualité. L'ictère, la colique hépatique en sont des exemples.

Les états fébriles diminuent la sécrétion de la bile sans altérer sa composition.

Les caractères physiques de la bile n'ont pas grand intérêt pour ce qui nous occupe. Nous dirons seulement que la densité de la bile vésiculaire (1020) est supérieure à celle de la bile fistulaire (1010).

La composition chimique de la bile est assez complexe. Elle contient des éléments caractéristiques : les acides et les pigments biliaires ; et des éléments secondaires : de la cholestérine, des graisses neutres, des savons, des lécithines, des sels de potasse, de chaux, de magnésie, de fer et enfin des gaz, principalement $CO^2$.

Les acides de la bile humaine sont l'acide glycocholique et l'acide taurocholique. Ils se trouvent dans ce liquide à l'état de sels de soude et dans la proportion respective de 3 pour 1. La bile du chien et du bœuf contient presque exclusivement du taurocholate : celle du porc des sels hyocholaliques ; celle de l'oie des sels chénocholaliques et chénotaurocholiques.

Le pigment biliaire fondamental est la bilirubine. La biliverdine en est un produit d'oxydation, et ne diffère de celle-ci que par deux atomes d'oxygène en plus. La bilifuscine, la bilicyanine, la biliprasine sont des produits d'oxydation et d'hydratation. Enfin l'hydrobilirubine dérive

de la bilirubine par hydratation et réduction. L'urobiline est un pigment anormal de la bile ; sa présence dans l'urine traduit l'insuffisance de la cellule hépatique de même que le pigment rouge brun de Hayem.

Le cholestérine est un élément normal mais non caractéristique de la bile. On en trouve dans la plupart des tissus chez les animaux et chez les végétaux. Elle existe dans les cellules nerveuses, les globules sanguins et les graisses. D'après Doyon et Dufourt, le liquide vésiculaire en contient plus que la bile s'écoulant directement du foie. La cholestérine reste en solution dans la bile grâce aux sels et aux savons que contient ce liquide.

La bile contient une petite quantité de fer, principalement à l'état de phosphate de fer. La proportion est variable. Dans un cas, la quantité moyenne de fer excrétée pendant les 24 heures par un chien pesant 25 kilogrammes était de 2 mgr. 34. Toutefois les écarts peuvent varier du simple au triple (Dastre).

La viscosité de la bile est due à la mucine qu'elle contient. C'est un produit de sécrétion des cellules muqueuses des conduits biliaires.

La pseudo mucine, au contraire, est une muco-albumine provenant probablement des cellules biliaires.

Enfin la lécithine résulte de la combinaison chimique de l'acide glycérophosphorique avec la choline d'une part et les acides gras de l'autre. C'est un produit très voisin des graisses par sa composition. Il existe en abondance dans le cerveau, les nerfs, le sang, le lait, les œufs, en un mot dans les tissus et les organes doués de la plus haute vitalité.

Nous avons vu que la bile est déversée dans le duodénum au moment où les aliments y parviennent. Examinons ce que deviendront ses éléments constituants dans l'intestin. Les sels biliaires y subissent des modifications importantes : le glycocholate de soude est décomposé en glycocolle d'une part et en acide cholique d'autre part ; le taurocholate en taurine et acide cholique. Glycocolle et taurine sont résorbés et reviennent au foie ; l'acide cholique serait transformé en dyslisine et acide choloïdique puis éliminé sous ces deux formes.

Les pigments biliaires sont aussi partiellement détruits par les micro-organismes de la putréfaction. Mais une partie est absorbée dans l'intestin sans avoir subi de modifications et ramenée au foie qui l'éliminera à nouveau.

Quant à la la cholestérine elle est expulsée en nature avec les féces, sans avoir subi aucune modification.

La bile contribue à la digestion des graisses de l'intestin ; son mélange au suc pancréatique semble nécessaire à cet effet, ou tout au moins constitue une condition favorable.

Le seul fait que le canal cholédoque et le canal pancréatique se déversent dans le duodénum au même point de son trajet laisse bien à supposer que les deux sécrétions tendent à une fonction commune, se prêtent un mutuel concours. Cette conception de l'esprit est d'ailleurs conforme aux faits relatés sur les animaux. Chez le lapin, le canal de Wirsung s'ouvre à 30 ou 40 centimètres au-dessous du point où s'abouche le canal cholédoque. Cette disposition, observée par Claude Bernard, permit à ce physiologiste de démontrer l'impuissance de la bile à opérer seule la digestion des graisses. Dastre a réalisé chez le chien

une opération inverse, pour ainsi dire. Il a abouché la vésicule biliaire dans l'intestin, à 65 centimètres environ au-dessous du canal pancréatique. Dans ces conditions, quand l'animal est en digestion de graisses, les chylifères ne deviennent lactescents qu'à partir de l'endroit où la bile coule dans l'intestin.

Il résulte de ces deux expériences que ni la bile seule, ni le suc pancréatique seul, ne sont aptes à opérer la digestion des graisses. Cette digestion ne devient possible qu'à partir de l'endroit où les deux liquides se trouvent réunis. Chez les chiens porteurs de fistules biliaires, Dastre a d'ailleurs constaté que les chylifères restent transparents.

Il semble bien difficile d'attribuer à la bile des propriétés antiseptiques, puisque nous savons que les micro-organismes peuvent y vivre et s'y multiplier. Toutefois, en milieu acide, la bile résiste énergiquement à la putréfaction. Or, comme dans l'intestin, au moins pendant les premiers temps de la digestion, tout le duodénum est acide, par suite du déversement de la sécrétion gastrique, il n'y a rien d'étonnant à ce que la bile puisse exercer, dans ces conditions, une action antiseptique véritable. Chez les ictériques, les fermentations intestinales sont abondantes ; l'odeur des selles et des gaz le prouve surabondamment.

Toutefois ce n'est pas ainsi que la bile lutte le plus efficacement contre les microbes. Son action la plus manifeste est toute mécanique. On conçoit fort bien que le liquide, en s'écoulant du foie, balaye, sur son passage, toute la flore microbienne qui aurait tendance à envahir l'organe. C'est pour cette raison que, normalement, les agents

infectieux, si nombreux dans l'intestin, n'arrivent pas à dépasser l'ampoule de Vater. Ils ont incessament à lutter contre le flot toujours renouvelé qui les repousse et leur empêche l'accès du cholédoque.

Enfin, d'après les expériences de Schiff, la bile agirait sur l'intestin dont elle augmenterait les mouvements péristaltiques. Elle favoriserait l'absorption des aliments en décapant la muqueuse intestinale et en facilitant la desquamation.

Là nous semble limité le rôle de la bile. On a voulu récemment élargir son champ d'action et prêter à ce liquide des vertus thérapeutiques dignes des médicaments les plus actifs. On a décrit son efficacité dans la lithiase biliaire, on a vanté l'inocuité de son emploi, la sûreté de son action.

Voyons ce que l'on peut penser de ces assertions.

## CHAPITRE II

### La bile et son action cholagogue.

Depuis que Schiff, en 1870, eut signalé l'action de la bile sur la sécrétion biliaire, nombre d'auteurs ont multiplié leurs expériences et sacrifié des chiens pour établir la vérité de cette proposition. C'est Röhrig en 1873 ; c'est Socoloff en 1875 ; Rosenkranz en 1879 ; Röhmann en 1882, qui partagent, sans restriction, l'opinion de Schiff.

Au milieu de cet accord général se fait entendre la voix de Rutherford. Il se trouve en opposition complète d'idées avec ses contemporains, et de ses nombreux travaux découle cette conclusion que le pouvoir cholagogue de la bile est insignifiant. Lui aussi a expérimenté sur des chiens et jamais il n'a vu l'ingestion de bile suivie d'une augmentation de sécrétion de ce liquide. On lui objecte que ses résultats sont imputables à la méthode défectueuse qu'il emploie : il expérimente sur des animaux curarisés et porteurs de fistules temporaires ; au moment où l'on recueille la bile, dans ces conditions, l'animal en expérience est sous le coup de son opération et n'est pas apte à donner des résultats indiscutables. Stadelmann en 1882, Baldi en

1883 publient leurs œuvres, et reconnaissent au liquide hépatique la propriété d'augmenter la quantité de bile excrétée. Enfin, en 1888, apparaissent les travaux de MM. Prévost et Binet sur la sécrétion biliaire, puis ceux de MM. Doyon et Dufourt. Leur sujet d'expérience est le chien porteur d'une fistule permanente. Ils lui injectent successivement de la bile et des médicaments réputés cholagogues et ils arrivent à cette conclusion que la bile seule jouit de cette propriété. Le salicylate de soude augmente un peu la quantité de bile sécrétée mais ne fait pas varier la composition de ce liquide. Le calomel, loin d'activer la sécrétion biliaire, la diminue dans les 24 heures qui suivent son ingestion. Il en est de même du bicarbonate de soude.

Poussant plus loin l'analyse du phénomène, Stadelmann recherche quel est l'élément de la bile capable de lui conférer son action. D'après cet auteur, les sels biliaires isolés jouissent de la même propriété cholagogue que le liquide où ils se trouvent en dissolution. Les pigments, la cholestérine, les graisses, la lécithine n'auraient donné aucun résultat.

Que pouvons-nous conclure de tous ces faits ? A ce sujet il nous sera permis de constater d'abord le désaccord survenu entre les divers expérimentateurs. Si la plupart d'entre eux concluent que la bile est un puissant cholagogue, Rutherford est d'un avis tout opposé.

Nous avons relaté plus haut l'objection faite à sa méthode. Nous admettons fort bien que « les conditions expérimentales dans lesquelles l'auteur anglais s'est placé paraissent s'éloigner beaucoup trop de l'état physiologique ».

Sans doute, on peut considérer comme suspects les résultats que l'on obtient « sur des animaux curarisés, chez lesquels il faut pratiquer la respiration artificielle, encore sous le choc de l'opération nécessaire pour découvrir les voies biliaires et le duodénum et dont la température qui tend à s'abaisser doit être maintenue dans la mesure du possible par un enveloppement ouaté ». Loin de nous l'idée d'accepter en bloc le résultat de semblables expérimentations. Mais, à notre sens, là n'est pas la question. Il ne suffit pas do prouver que les résultats de Rutherford doivent être erronés. Pour enlever les convictions il faudrait encore démontrer que ceux des autres expérimentateurs sont à l'abri de tout soupçon. C'est précisément ce qu'il nous semble difficile d'admettre. Il est évident que les chiens de Prévost et Binet et de Dastre sont dans de meilleures conditions d'observations que ceux de Rutherford. Mais, malgré tout, ce ne sont pas des animaux normaux. Leurs fonctions physiologiques peuvent parfaitement ne pas s'accomplir comme chez des êtres sains. Ce sont des sujets à qui l'on a ouvert la cavité abdominale ; à qui l'on a sectionné le cholédoque, et fixé la vésicule biliaire aux parois abdominales. On leur introduit dans l'orifice de leur blessure une canule destinée à recevoir le liquide de sécrétion. Les auteurs nous disent qu'au moment où ils expérimentent, c'est-à-dire dix jours après l'opération, leurs chiens sont guéris, gais et bien portants. Mais la gaieté ne nous paraît pas incompatible avec une anomalie dans le fonctionnement du foie.

Qui nous assure que, sous l'influence du traumatisme, le viscère abdominal ne réagit pas à l'ingestion de bile d'une

tout autre façon qu'il l'aurait fait chez un individu normal ? Certains faits sont de nature à nous confirmer dans cette hypothèse: ainsi MM. Prévost et Binet sont arrivés à cette conclusion que le calomel ne mérite pas sa réputation du cholagogue. Qui, cependant, en clinique, n'a pas vu l'ingestion de ce sel de mercure suivie rapidement d'une abondante sécrétion biliaire ? Il y a dans ces expériences un élément d'erreur, à savoir les conditions spéciales où se trouve l'animal sur lequel on agit. Lorsque, par des procédés qu'il reste à trouver, on aura pu, sans léser l'animal, constater une augmentation d'écoulement biliaire consécutive à l'absorption de bile, il n'y aura plus à discuter. Cette constatation réunira tous les suffrages.

Nous n'avons pas l'intention de nier l'action cholagogue de la bile. Nous disons seulement que cette action n'est pas manifeste. Dans les expériences qui ont tendu à la prouver, il y a des éléments dont on n'a pas tenu compte et qui pouvaient cependant avoir leur influence dans la production des phénomènes observés.

Du jour où l'on avait reconnu à la bile cette heureuse propriété, il était tout naturel de l'utiliser en clinique. Dès lors on multiplia les modes de préparations, on eut recours au fiel de bœuf, de mouton, de porc. On le donna en nature, on l'administra sous forme d'extraits aqueux, d'extraits alcooliques, d'extraits hydro-alcooliques décolorés ou non par le noir animal ou par la chaux. La lithiase et la colique hépatique cédèrent à son emploi.

Nous avons discuté plus haut l'exactitude des résultats expérimentaux ; envisageons maintenant ceux que la thé-

rapeutique a pu tirer de cette médication dans l'affection que nous venons de signaler.

Nous passons sous silence les diverses théories développées pour expliquer la formation des calculs biliaires. Supposons qu'il existe des concrétions dans la vésicule : deux choses pourront alors se passer ; ces corps nouvellement formés séjourneront dans la vésicule, et ne donneront naissance à aucun symptôme, ou bien, sous l'influence des contractions vésiculaires, ils pourront s'engager dans le canal cystique et dans le cholédoque. Qu'ils soient de petit volume et non anguleux, ils pourront accomplir leur trajet et tomber dans l'intestin sans incident. Si, au contraire, les concrétions sont plus volumineuses que le calibre des voies biliaires, ils s'enchasseront dans celles-ci et produiront par leur présence une série de symptômes dont l'ensemble constituera la colique hépatique. Le malade se plaint de vives douleurs qui irradient en plusieurs points : au creux épigastrique, autour de l'ombilic, à l'hypochondre droit, à l'épaule droite, et à l'extrémité inférieure de l'omoplate, du même côté. Ces douleurs d'une violence extrême ne sont pas continues, elles se suivent à intervalles plus ou moins rapprochés et constituent l'accès de colique hépatique. L'accès dure en moyenne de six à douze heures. Il est habituellement apyrétique et s'accompagne de vomissements. Tels sont les symptômes auxquels donne naissance un calcul enclavé dans le canal cystique. Si c'est, au contraire, le cholédoque qui est obstrué, l'examen du malade révèle en outre les signes suivants : les matières fécales sont décolorées ;

elles ont l'aspect du mastic et répandent une odeur infecte.

L'ictère apparaît ; les urines prennent une teinte acajou caractéristique et sont chargées de pigments biliaires.

Le pouls est ralenti.

Tel est rapidement esquissé le syndrome ordinaire de la colique hépatique. Il s'en faut qu'il ait toujours la même intensité. A côté de cette forme bruyante, il y a une forme atténuée, gastralgie légère, météorisme, endolorissement de l'hypocondre droit, constipation, un peu de vertige, et voilà tout ce qui peut mettre sur le diagnostic, de ce que l'on a appelé la *colique larvée*, ou le *petit mal hépatique*. Enfin, certains malades se plaignent de troubles gastriques, de crampes douloureuses à l'épigastre et ne sont, en définitive, que des lithiasiques.

Nous en arrivons au traitement de la lithiase elle-même et au traitement de l'une de ses complications, la colique hépatique.

Nous venons de voir que l'arrêt du calcul dans les voies biliaires engendrait, à lui seul, tous les symptômes de la colique du foie. Le but du clinicien doit donc être de mobiliser le corps obstructeur et de le faire tomber dans l'intestin. Pour obtenir ce résultat, de tous temps on a eu recours aux cholagogues.

Les partisans de l'opothérapie biliaire devaient invoquer cette propriété de la bile pour conseiller son emploi dans l'affection qui nous intéresse. Augmentation du liquide sécrété, augmentation de pression dans les canaux hépatiques, mobilisation du calcul enclavé sous l'action de cette augmentation de pression ; enfin, chute de la formation

pathogène dans l'intestin. Tel est le mécanisme invoqué à l'appui de cette méthode thérapeutique.

La théorie, en elle-même, est parfaitement admissible, chacun connaît l'effet de la chasse d'eau : elle balaye tout sur son passage, et, dans la circonstance, le flot biliaire serait suffisant pour débarrasser le canal du bouchon qui obstrue sa lumière.

Pour notre part, nous ne songerions pas à la discuter, si la proposition qui lui sert de base était indiscutable. Nous avons montré plus haut que l'action cholagogue de la bile était problématique ; nous ne pouvons admettre que comme problématique également la conséquence de cette propriété.

Si nous étudions les observations tendant à prouver l'efficacité de la bile dans la colique hépatique, nous trouvons dans chacune d'elles un manque de précision bien apte à maintenir le doute dans notre esprit. Pautré (*Thèse,* Paris, 1904) en a relaté un certain nombre. Passons-les rapidement en revue.

Observation I

Il s'agit d' « une jeune femme atteinte de coliques hépatiques qui se renouvellent à intervalles d'environ six semaines ; la peau est blême, la conjonctive tant soit peu jaune ; la digestion est difficile ; tendance à la flatulence. En novembre 1873, elle eut une attaque de coliques d'une intensité exceptionnelle ». Elle est soignée par le choléate de soude à la dose de 25 cent., dix jours par mois. En 1876, elle n'a pas eu de nouvelles crises. Sa santé est meilleure qu'avant le traitement.

Nous aurions aimé voir décrits, plus amplement, dans cette observation, les symptômes de l'affection. On affirme que la malade a des coliques hépatiques qui se renouvellent toutes les six semaines : il n'est nullement question de la douleur, de son siège, de ses irradiations. On ne mentionne pas de vomissements. On ne connaît pas davantage l'état du pouls. Y a-t-il de la fièvre ou de l'apyrexie ? Autant de points passés sous silence, et qui eussent été capables d'entraîner notre conviction. Il n'est également question d'aucun régime adjuvent. Le choléate de soude, à lui seul, est-il la cause de l'amélioration survenue ?

### Observation II

Il s'agit d'« un homme âgé de 57 ans. Il avait souffert de douleur du foie pendant son enfance et ressentait fréquemment des coliques hépatiques. Juillet, août, trois attaques ; septembre, nouvelle et violente attaque de coliques. Il est remis aussitôt par l'usage du choléate de soude. »

On peut renouveler, pour cette observation, les mêmes critiques que pour la première. Comment étaient caractérisées ces attaques ? La violente crise du mois de septembre est qualifiée de *violente attaque de colique*, mais quelle est la nature de ces coliques : quelles sont leurs manifestations ?

Nous aurions voulu quelques détails sur les troubles du foie ressentis par le malade, dans son enfance.

### Observation III

« Ecclésiastique d'une grande activité mentale, dont l'esprit est fréquemment surmené. Lorsqu'il ne remplit que les devoirs de sa paroisse, il n'a que peu de troubles et sa digestion est bonne. S'il surmène son esprit, il souffre de maux de tête et au même moment de troubles hépatiques accompagnés de coliques hépatiques. Il fait usage de choléate de soude pendant quelques mois et s'en trouve fort bien. Les maux de tête, les sensations de lassitude et de dépression ne disparaissent pas complètement, mais les troubles hépatiques ne reviennent pas. Le choléate de soude agissait en facilitant les selles. »

Encore ici, même défaut de précision dans la description des symptômes. Le surmenage intellectuel, donnant naissance à des maux de tête, à des troubles hépatiques, ne suffit pas à établir l'existence de coliques du foie. D'ailleurs, au dire de l'auteur lui-même, le choléate de soude agit en facilitant les selles. Nous avons mentionné cette action de la bile sur l'intestin. Nous ne voyons pas en quoi elle est similaire de l'action cholagogue que l'on veut lui faire jouer.

### Observation V

Il s'agit d' « une diaconesse, âgée de 45 ans, qui a des coliques hépatiques et qui les prévient en prenant chaque jour deux ou trois pilules de fiel de bœuf. »

L'auteur ne nous en voudra pas de passer rapidement sur cette observation, que nous trouvons par trop réduite.

### Observation VI

Il est d'abord question, dans cette observation, « de crises douloureuses simulant des gastralgies, mais survenant plus de trois heures après les repas », puis la malade fut atteinte, en 1894, d'une violente colique hépatique. « Dès que la crise fut passée, elle se mit à prendre du fiel de bœuf, à la dose de 0,20 d'extrait ». Ce traitement ne fut continué que peu de temps, mais quelques mois plus tard un léger retour de gastralgie la fit revenir à ses pilules. Quatre ans plus tard, la malade n'avait pas eu de retour de coliques.

Le fait que des crises, simulant la gastralgie, surviennent plus de trois heures après les repas, n'implique pas forcément l'idée de colique hépatique. D'autre part, nous aurions été plus convaincus de l'efficacité du médicament, si, au lieu d'être administré après la crise de 1894 pour prévenir celles qui pourraient se produire dans la suite, il avait été prescrit au moment même de cette crise, et avait été suivi d'une sédation des douleurs.

La longueur des observations qui suivent nous dispensera de les rapporter ici ; nous nous bornerons à en faire la critique, priant le lecteur de bien vouloir s'y reporter (*thèse* de Pautré, Paris, 1904).

Dans l'observation VII les coliques hépatiques semblent réelles. On les traite par l'opothérapie hépatique à raison de deux pilules d'extrait de fiel de bœuf par jour. On

ajoute des sédatifs : suppositoires belladonnés, opiacés, applications de cataplasmes laudanisés. La guérison survient. Nous pouvons nous demander à quel médicament elle est dûe. Est-ce à l'opium, à la belladone ou à la bile de bœuf ?

Dans l'observation VIII, les coliques hépatiques sont également probables. La malade prend quatre pilules d'extrait de bile, et, en outre du salicylate de soude (trois grammes par jour). Ce traitement est continué pendant six mois, quinze jours par mois. Il en résulte une sédation des douleurs pendant quarante jours, puis nouvelles crises. Cette amélioration passagère est due sans doute à la médication salicylée qui, selon M. Chauffard, réussit si bien dans la lithiase biliaire.

Le malade, qui fait le sujet de l'observation IX et qui est traité par l'extrait de fiel est, avant tout, un constipé. Il n'a des sels que tous les quatre et même quelquefois huit jours. L'expulsion des matières est très pénible et provoque même un léger écoulement de sang ; elles sont dures, noires, très peu abondantes. Le gros intestin rempli de matières est perçu à travers la paroi abdominale. Quant à l'affection hépatique, elle ne nous semble pas du tout démontrée. Il ne suffit pas d'être fils de lithiasique pour être lithiasique soi-même. D'ailleurs le foie n'est ni gros ni vraiment douloureux ; la vésicule et la rate ne sont pas senties. Que l'extrait de fiel agisse comme purgatif, nous y souscrivons volontiers ; nous avons reconnu nous-mêmes l'action de la bile sur l'intestin. Mais agit-il aussi sur le foie? Cette observation ne le démontre pas, puisque le

diagnostic de lithiase biliaire ne semble basé que sur les antécédents héréditaires du malade.

Dans l'observation XI, les coliques hépatiques ont une symptomatologie qui semble se confondre avec les signes d'entéro-colite que présente la malade. Il est vrai qu'on signale l'apparition d'un ictère passager ; mais rien ne prouve que cet ictère ne soit pas d'origine catarrhale et consécutif à l'infection du tube digestif. Le traitement opothérapique, d'ailleurs, n'est pas institué seul, et l'amélioration de la malade peut aussi bien être due à sa cure de Vichy qu'à son traitement biliaire.

Dans l'observation XII Pautré affirme des coliques hépatiques répétées, très nettes, traitées d'abord par des sédatifs et de l'huile d'olive. Puis on donne comme traitement préventif de l'extrait de bile de bœuf salicylé. Les crises ne se renouvellent pas depuis le jour où cette médication est instituée.

En admettant l'efficacité du traitement préventif, rien ne prouve qu'elle n'est pas due à la présence du salicylate qui imprègne la bile.

Nous en avons fini avec les critiques que nous avons cru devoir apporter aux observations publiées par Pautré dans sa thèse de 1904.

Nous les résumons en disant que dans la plupart d'entre elles, le syndrome de lithiase biliaire et de coliques hépatiques n'est pas suffisamment décrit, pour nous convaincre que nous avons affaire à l'une ou l'autre de ces deux affections. Quant aux observations où la colique du foie est indubitable, il y a toujours, à côté du traitement biliaire, une autre médication telle que salicylate de soude ou cure

de Vichy. Chacun connaît leur importance dans la guérison des maladies hépatiques. Il est bien difficile de dire auquel d'entre eux revient le plus beau rôle.

Tels sont les résultats fournis par le laboratoire d'une part, par la clinique de l'autre. Nous croyons avoir démontré qu'étant discutables, ils ne pouvaient servir de base à une méthode vraiment scientifique. Toutefois, nous n'aurions jamais eu l'idée de nous opposer à la vulgarisation de cette méthode si elle n'avait contre elle que son manque de certitude.

C'est parce que la bile est un liquide excrémentitiel et des plus toxiques que nous voulons signaler le danger de son emploi en thérapeutique.

# DEUXIÈME PARTIE

## CHAPITRE III

### La bile est un liquide excrémentitiel de grande toxicité.

Les phénomènes nutritifs aboutissent, chez l'être vivant, à la formation de substances inutiles ou nuisibles dont l'organisme se débarrasse au moyen d'organes spéciaux destinés à la fonction d'élimination. Ces substances constituent les déchets ou les excréments. Ce sont les résidus des réactions chimiques qui sans cesse se renouvellent dans chacune des cellules animales. Le foie est le plus précieux de ces organes éliminateurs.

Si, en étudiant la sécrétion biliaire, nous avons passé sous silence l'origine des éléments de la bile, c'est avec l'intention de nous en occuper ici. Nous allons voir que ces éléments sont des déchets de l'organisme.

Les pigments biliaires dérivent du pigment sanguin : l'hémoglobine. L'hémoglobine est constituée par une globuline incolore et un pigment noir, l'hématine, qui con-

tient tout le fer du sang, c'est de l'hématine que dérive la bilirubine.

Que l'on fasse agir, en effet, sur l'hématine, de l'acide sulfurique en présence d'oxygène, l'acide sulfurique va prendre la place du fer ; Il se forme du sulfate ferreux ; l'oxygène se fixe sur l'hématine, qui est transformée en un pigment brun noir : l'hématoporphyrine. Cette substance diffère de l'hématine, en ce qu'elle ne contient plus de fer. Par contre, sa composition est très voisine de celle de la bilirubine ; comme elle, elle donne la réaction de Gmelin. Un grand nombre d'observations prouvent d'ailleurs que les pigments biliaires sont un produit de décomposition du pigment sanguin : le sang extravasé à la suite de contusions disparaît peu à peu en donnant une succession de teintes qui rappellent celles de la réaction de Gmelin.

On admet que les pigments biliaires se forment dans le foie. C'est dans cet organe que s'accomplissent le dédoublement de l'hémoglobine et la transformation de l'hématine.

Les acides biliaires seraient une production du protoplasma hépatique. Mais aux dépens de quels éléments ? D'une part du glycocolle et de la taurine produits des transformations des albuminoïdes : d'autre part, de l'acide cholique qui serait dérivé des corps gras.

La cholestérine paraît avoir une double origine, une partie vient certainement du foie ; l'autre des voies biliaires et spécialement de la vésicule. Elle est considérée par tous comme un produit de déchet pouvant apparaître partout où il y a activité cellulaire.

L'eau, l'acide carbonique sont, comme on le sait, les produits extrêmes de la réduction des albuminoïdes.

Enfin, le foie exerce une action attractive sur un grand nombre de substances : sels métalliques, métalloïdes toxiques, pigments, qu'il élimine pour une part par la bile; Charrin a démontré que ce liquide contient aussi des toxines provenant, probablement, de l'intestin. Enfin, le fer de la bile provient du fer hépatique. Celui-ci a une double origine : pour une part il provient de la destruction de l'hémoglobine du sang dans le foie ; pour une autre part, il semble être le produit de l'activité même de la cellule hépatique. Cette fonction du foie, à laquelle Dastre a donné le nom de *fonction martiale*, ne doit, si elle est réelle, ne participer que fort peu à la production du fer de la bile. L'origine sanguine est de beaucoup la plus importante.

Comme tout liquide excrémentitiel, la bile jouit d'une toxicité considérable. C'est M. le professeur Bouchard qui a établi expérimentalement, en 1887, la réalité de cette toxicité. « Il faut, dit-il, d'après mes expériences, 4 à « 6 centimètres cubes de bile pour tuer en convulsions « un kilog d'être vivant, et, puisque la sécrétion quoti- « dienne de la bile est d'environ 1.000 centimètres cubes, « on doit conclure que chaque homme fabrique en vingt- « quatre heures, ne fut-ce que par son foie, une quantité « colossale de poison, de quoi tuer en vingt-quatre heures « trois hommes de son poids. Un kilog d'homme fabrique « de quoi tuer plus de 2.800 grammes de matière vivante. « L'homme fabrique en huit heures de quoi se tuer lui- « même par sa seule sécrétion hépatique... à volumes « égaux, la bile est neuf fois plus toxique que l'urine;

« dans des temps égaux, la sécrétion biliaire représente « une toxicité six fois plus considérable que la sécrétion « urinaire. »

Il résulte également des travaux de M. Bouchard, que la bile décolorée par le charbon est trois fois moins toxique que la bile en nature. Les pigments seraient donc les poisons les plus actifs de ce liquide. MM. Bouchard et Tapret sont arrivés à cette conclusion que la bilirubine tue à la dose de 5 centigrammes par kilogramme de lapin, lorsqu'elle est administrée à l'animal en injection veineuse. Les sels biliaires sont moins actifs, mais se révèlent encore comme des toxiques doués de grande énergie.

La toxicité biliaire se manifeste d'ailleurs sur toutes les grandes fonctions de l'économie. La bile attaque les tissus pour les désagréger, les détruire. Elle modifie le rythme cardiaque, les mouvements respiratoires, la température, la tension sanguine. Elle a une action nocive manifeste sur le système nerveux qu'elle déprime, sur le muscle qu'elle paralyse. Elle se comporte en un mot comme un poison des plus actifs, ainsi que nous allons essayer de le mettre en lumière.

## CHAPITRE IV

### Action de la bile sur le sang.

Chacun est d'accord pour admettre que dans l'ictère grave les altérations du sang sont constantes. La bile a sur le sang une influence des plus nocives : sous son action, les éléments figurés et le plasma lui-même se modifient. Les globules rouges perdent leur élasticité, se gonflent, finissent par éclater, ne conservant de leur ancienne constitution que leur charpente, leur stroma. Les leucocytes, en présence du danger, ont beau se multiplier, ils faiblissent bientôt et succombent ; le sérum se colore plus ou moins en rouge par la diffusion de l'hémoglobine devenue libre.

Tels sont les trois phénomènes pathologiques que nous nous proposons d'étudier dans ce chapitre.

Etudions d'abord l'effet produit par la bile sur les globules rouges. C'est à Feltz et Ritter que nous devons les premières expériences faites à ce sujet.

Ayant eu dans leur service, à Strasbourg, en 1868, un cas d'ictère grave, suivi de mort en dix jours, ces auteurs

ne trouvèrent à l'autopsie qu'un nombre incalculable de petits points hémorrhagiques disséminés un peu partout. dans le cœur et les poumons, le tube digestif et ses annexes. Les organes eux-mêmes sont absolument sains ; la seule lésion consiste dans ce piqueté rouge accompagné d'extravasation sanguine assez considérable. Le sang épanché est soumis à un examen minutieux qui révèle l'altération des globules rouges. « Ceux-ci ne s'accolent plus en piles d'écus comme à l'état normal, mais en plaques dans lesquelles on ne reconnaît même plus la forme des éléments tant la fusion de leur paroi est complète. »

Feltz et Ritter attribuent à la bile cette action sur les hématies ; et, c'est pour s'en convaincre qu'ils commencent leurs expériences. L'animal choisi est le chien.

L'action dissolvante de la bile sur les globules rouges est évidente.

Toutefois l'intensité de cette action est proportionnelle a la quantité de bile introduite dans la circulation.

Les petites doses à intervalles suffisamment éloignés ne semblent pas altérer beaucoup les hématies.

A plus fortes doses, la bile devient rapidement un poison des globules rouges.

Une injection de 8 à 10 centimètres cubes donne au sang un aspect caractéristique : les globules présentent un léger degré de diffluence qui fait que leurs bords se confondent assez facilement et que leur tendance à s'agglomérer en piles d'écus est moins forte. Les urines renferment des débris de globules ou mieux des grains de matière colorante.

Lorsque l'on arrive aux doses de 12 à 15 centimètres

cubes, l'action de la bile sur les hématies est considérable.

Les éléments figurés du sang perdent leur élasticité. La petite manœuvre suivante le montre surabondamment : si l'on déprime avec un scalpel le couvre-objet d'une plaque chargée de sang normal, on arrive très facilement à déformer les globules : mais aussitôt que l'on cesse la compression, l'élément globulaire reprend sa forme primitive. En reproduisant cette expérience avec un sang chargé de bile, la plupart des globules aplatis restent dans cet état et ne reviennent pas sur eux-mêmes. Outre la perte d'élasticité, le globule montre bientôt un degré avancé de diffluence. La paroi ne tarde pas à être détruite ; la matière colorante devenue libre tombe dans le sérum qui se colore en rouge.

Cette altération se traduit par le passage de l'hémoglobine à travers les reins : l'analyse spectroscopique révèle en effet la présence dans l'urine des deux bandes normales du sang et l'analyse microscopique démontre l'absence du globule sanguin. Ce processus morbide aboutit rapidement à une destruction considérable de globules rouges.

Citons, en les résumant, quelques expériences des auteurs à qui nous empruntons ces résultats.

I. — Petit chien noir du poids de 9 kilogrammes reçoit, trois jours consécutifs une injection de bile en nature de 8 centimètres cubes par jour. Les urines sont recueillies avec soin pour l'analyse. Au quatrième jour elles deviennent manifestement sanglantes : le spectroscope donne les bandes caractéristiques du sang. L'absence de globules sanguins indique que l'on se trouve en présence d'hémoglo-

binurie réalisée par le mécanisme que nous indiquions plus haut.

II. — Un autre chien pesant 7 kgr. 500 reçoit, durant 4 jours, une dose journalière de bile en nature égale à 8 centimètres cubes par jour. Au quatrième jour les urines deviennent sanglantes ; on suspend les injections ; les phénomènes cessent en 48 heures ; on reprend l'expérience et à la seconde injection le sang apparaît dans les urines. L'animal est sacrifié, l'analyse montre les altérations globulaires que nous avons indiquées plus haut : perte d'élasticité, diffluence, rupture des parrois, teinte rouge du sérum due à la dissolution de l'hémoglobine. Les urines contiennent des débris de globules ou mieux des grains de matière colorante.

Telle est l'action destructive, dissolvante de la bile sur le globule rouge. Les sels biliaires seraient les éléments les plus actifs dans ce phénomène. Feltz et Ritter, continuant leurs expériences, en arrivent à injecter au chien des sels biliaires dans la proportion où ils se trouvent dans la bile.

Voici les résultats auxquels ils arrivent :

I. — Le 30 avril 1869, ils injectent par la veine crurale, à un chien pesant 10 kgr. 100. 26 centimètres cubes de solution contenant 5 gr. 20 de sels biliaires.

En quatre minutes l'animal meurt. A l'autopsie le sang est très diffluent. Les globules rouges paraissent diminués de nombre. Ils sont plus petits que normalement. La plupart d'entre eux sont déchiquetés sur leurs bords. Dans le sérum on voit des cristaux losangiques et des aiguilles en grande quantité qui sont de l'hémoglobine.

II. — Un autre chien pesant 7.800 grammes, reçoit 20 centimètres cubes de solution contenant 4 grammes de sels biliaires. Mort au bout de deux minutes. L'examen du sang ne révèle, de suite, rien de très particulier si ce n'est une certaine diffluence des globules ; mais, douze heures après la mort, on retrouve les cristaux décrits chez le chien de l'observation précédente.

La formation de ces cristaux d'hémoglobine suit la fonte du globule sanguin ; c'est du moins ce que nous pouvons déduire de l'expérience suivante : en mettant du sang frais en contact avec une solution de sels biliaires, on voit, sous le microscope, les globules disparaître. Le sang prend une teinte violacée et, quelques heures plus tard la plaque est couverte de cristaux.

Diffluence primitive des globules, rupture de leurs parois, mise en liberté de l'hémoglobine, cristallisation de celle-ci dans le sérum, tel serait le processus réalisé par la bile sur l'hématie.

Restait enfin un dernier problème à élucider : le glycocholate, le taurocholate de soude ont-ils une égale toxicité ? C'est pour répondre à cette question que Feltz et Ritter continuent leurs expériences :

I. — Un chien pesant 12 kgr. 980, reçoit une injection veineuse de 6 grammes de taurocholate dissous dans 30 centimètres cubes d'eau. L'animal se lèche, gémit ; ses muqueuses se décolorent ; il est pris de hoquets bientôt suivis de raideur tétanique. La mort survient deux minutes après la fin de l'injection. Le sang présente, à l'autopsie, les altérations que nous indiquions plus haut ; les globules rouges sont déformés ; le lendemain ils ont dis-

paru et ont fait place à de nombreux cristaux d'hémoglobine.

II. — Un chien pesant 4 kgr. 600 reçoit dans la veine crurale 2 gr. 80 de taurocholate de sodium. L'injection est suivie de salivation abondante, de cris. Bientôt raideur tétanique, émission d'urine et mort. Douze heures après, à l'autopsie, les globules rouges ont presque tous disparu ; ceux qui restent sont déformés et, à côté d'eux, on constate une grande quantité de cristaux d'hémoglobine.

III. — Un chien pesant 6 kgr. 850 reçoit dans la veine crurale une injection de 1 gr. 40 de taurocholate de sodium. Avant la fin de l'opération, les muqueuses se décolorent. Surviennent de la raideur musculaire, des convulsions. Les urines renferment de la matière colorante, du sang et des débris de globules sanguins.

Le lendemain, nouvelle injection de 1 gr. 40 du même sel biliaire. Mêmes phénomènes observés.

Le troisième jour, nouvelle injection de 2 grammes de taurocholate. Mêmes phénomènes observés, en outre les urines deviennent de plus en plus rouges.

A la quatrième injection, faite le quatrième jour, l'animal succombe après avoir présenté du tremblement et des secousses nerveuses.

A l'autopsie, le nombre des globules a considérablement diminué ; ils sont, de plus, déformés. Les cristaux d'hémoglobine se trouvent nombreux dans le sérum.

Ces quelques observations suffisent à montrer l'activité toxique du taurocholate de soude sur les globules rouges. Nous allons voir maintenant comment se comporte le glycocholate.

I. — Injection à un chien pesant 4970 grammes, de 3 gr. 6 de glycocholate dissous dans 18 centimètres cubes d'eau. Pendant l'injection qui a lieu par la veine crurale, l'animal se lèche beaucoup, mais n'a pas de ptyalisme marqué. Surviennent de la raideur musculaire, une émission d'urines. L'animal succombe au bout de deux minutes à peine.

A l'autopsie, pas de lésions appréciables immédiatement après la mort. Douze heures plus tard, le sang présente une déformation très accentuée de globules rouges et des cristaux d'hémoglobine en assez grande quantité.

II. — Injection de 4 grammes de glycocholate de sodium à un chien du poids de 6.250 grammes. L'animal se lèche. Il est pris de convulsions tétaniques, il urine et meurt. A l'autopsie mêmes altérations du sang, présence de cristaux d'hémoglobine.

Tels sont les résultats obtenus par Feltz et Ritter.

Il découle de ces nombreuses expériences que la bile est un poison du globule rouge. Elle le dissocie, le désagrège en rompant sa paroi, met en liberté sa matière colorante que l'on peut retrouver dans l'urine au moyen du spectroscope et du microscope. Les sels biliaires ont la même action : le glycocholate et le taurocholate semblent doués de la même toxicité et tuent les animaux de la même façon.

Tous les auteurs qui se sont occupés de cette question depuis Feltz et Ritter n'ont eu qu'à constater l'exactitude des résultats expérimentaux auxquels étaient arrivés ces auteurs. Chacun a vu survenir la destruction des hématies au contact de la bile ou de l'un de ses sels : tous les chiens sacrifiés et soumis aux injections biliaires ont émis des urines sanglantes si les doses étaient suffisamment fortes.

Ajoutons toutefois que le mécanisme suivant lequel se produit cette action dissolvante de la bile était resté complètement méconnu des expérimentateurs. On parlait de toxicité, d'action nocive de la bile sans avoir du phénomène aucune connaissance. Nous devons à Ribièrre une étude à ce sujet. Nous empruntons à sa thèse (Paris, 1903) les quelques considérations qui vont suivre.

« L'action nocive de la bile pour les globules rouges, dit-il, est connue depuis longtemps. Ce liquide provoque, à très petites doses, la destruction totale et complète des globules rouges. La bile est incomparablement moins active que les sels biliaires ».

Comment se produit ce phénomène ?

Nous savons que le globule rouge est constitué par une paroi protoplasmique ou stroma, renfermant un contenu liquide où l'on trouve de la matière colorante, l'hémoglobine ; et des sels, chlorures et phosphates.

Le contenu intra-globulaire présente une tension osmotique qui, à l'état normal, est en équilibre avec celle du sérum qui baigne les globules.

Le stroma globulaire joue ici le rôle d'une membrane perméable à l'eau, imperméable au contenu globulaire. La tension osmotique du milieu extérieur vient-elle à baisser jusqu'à devenir nulle, il s'établira un courant d'eau de l'extérieur à l'intérieur ; les globules augmenteront de volume, finiront par éclater en déversant leur contenu au dehors.

Telle est la théorie, purement physique, de l'action globulicide de la bile. Elle s'accorde avec le phénomène

observé par M. Vaquez, à savoir l'augmentation primitive des hématies au contact de la bile ou de ses sels.

Dans cette hypothèse, l'on a considéré la paroi globulaire comme une membrane semi-perméable pour laquelle l'eau est cristalloïde, l'hémoglobine et les sels étant des substances colloïdes. Toutefois cette théorie n'est pas la seule et la question semble plus complexe.

Hamburger montre que les globules rouges possèdent la propriété de conserver constante leur tension osmotique, en échangeant quelques-uns de leurs éléments avec les solutions ambiantes.

Nolf explique le phénomène par une modification du stroma globulaire. Cet auteur trouve que l'on n'a pas tenu suffisamment compte de la paroi globulaire dans l'appréciation de l'équilibre osmotique entre le globule et le liquide qui le baigne. Le stroma peut être modifié par hydratation. « Normalement, dit-il, la paroi de l'hématie est imperméable à l'hémoglobine. Mais si par l'adjonction d'eau ou d'autres substances on transforme le degré d'hydratation, la structure physique ou chimique de cette paroi, cette imperméabilité peut parfaitement disparaître, ce qui provoque la diffusion de l'hémoglobine à l'extérieur.

Telles sont les deux manières d'expliquer le phénomène. Dans la première la globulolyse est d'ordre purement physique, elle n'est que l'expression d'une loi de l'osmose ; dans la seconde, la perméabilité de la paroi globulaire ne serait réalisée que par une modification dans la texture du stroma.

Il nous reste enfin à étudier l'action de la bile sur les

globules blancs. Nous allons voir qu'elle se conduit encore envers eux comme un toxique énergique.

Ce sujet attira récemment l'attention de MM. Achard et Lœper. De l'examen du sang des malades atteints d'ictères de diverses natures, et d'expériences consistant en des injections intrapleurales de bile chez le chien, ces auteurs concluent que la formule sanguine ne dépend pas de l'intoxication par la bile, mais bien de la cause même de l'ictère.

Considérant que les malades n'étaient pas de bons sujets d'observations parce que, chez eux, trop de facteurs interviennent pour modifier la composition du sang, MM. Gilbert et Herscher demandèrent à l'expérimentation des résultats qui leur permissent de trancher la question.

Le chien fut l'animal choisi.

Ils eurent d'abord recours à la ligature du cholédoque ; cette ligature fut suivie d'une augmentation considérable de leucocytes.

Nous ne tiendrons pas compte de cette leucocytose que l'on peut attribuer à la gravité de l'opération ou à l'infection des voies biliaires.

Renonçant à cette méthode, MM. Gilbert et Herscher choisirent la voie veineuse comme voie d'introduction de la bile. Ainsi ils pourraient expérimenter non seulement le liquide lui-même, mais aussi ses deux principes constituants les plus importants : les sels et les pigments biliaires.

Cette méthode leur donna successivement les résultats suivants :

I. *Injection de bile.* — 35 centimètres cubes de bile de bœuf à un chien de 14 kilogrammes.

13.950 leucocytes avant l'injection.

24.490 leucocytes trois heures après l'injection.

30.225 leucocytes cinq heures après l'injection.

27.880 leucocytes le lendemain.

39.525 leucocytes le troisième jour.

35.805 leucocytes le quatrième jour.

26.195 leucocytes le cinquième jour.

29.125 leucocytes le sixième jour.

18.600 leucocytes le septième jour.

20.460 leucocytes le huitième jour.

20.150 leucocytes le neuvième jour.

15.150 leucocytes le dixième jour.

II. *Injection de sels biliaires.* — 3 grammes de bile cristallisée de Plattner (mélange de glycocholate et de taurocholate de soude) à un chien de 16 kilogrammes.

12.090 leucocytes avant l'injection.

28.675 leucocytes quatre heures après l'injection.

24.800 leucocytes sept heures après l'injection.

34.255 leucocytes le deuxième jour.

29.872 leucocytes le troisième jour.

28.304 leucocytes le quatrième jour.

12.865 leucocytes le cinquième jour.

III. *Injection de bilirubine.* — 5 centigrammes de bilirubine en solution dans 300 centimètres cubes d'eau distillée carbonatée au millième à un chien de 14 kilogrammes.

17.827 leucocytes avant l'injection.

3.720 leucocytes deux heures et demie après l'injection.

16.120 leucocytes cinq heures après l'injection.

49.000 leucocytes le deuxième jour.

67.890 leucocytes le troisième jour.

49.000 leucocytes le quatrième jour.

31.620 leucocytes le cinquième jour.

29.140 leucocytes le sixième jour.

27.280 leucocytes le septième jour.

18.000 leucocytes le huitième jour.

Dans cette expérience les auteurs avaient été obligés de dissoudre la bilirubine dans une quantité considérable d'eau additionnée de carbonate de soude ; pour pouvoir apprécier les résultats obtenus, il fallait donc faire comparativement des injections d'eau distillée carbonatée.

C'est ce qui fait l'objet de l'expérience suivante :

IV. Injection d'eau distillée carbonatée à 1/1,000, 350 centimètres cubes à un chien de 17 kilogrammes.

16.430 leucocytes avant l'injection.

9.920 leucocytes 3 heures après l'injection.

34.100 leucocytes le deuxième jour après l'injection.

20.150 leucocytes le troisième jour après l'injection.

15,190 leucocytes le quatrième jour après l'injection.

Dans les quatre observations, nous remarquons, à la suite de l'injection, une leucocytose constante, mais plus ou moins marquée suivant la substance injectée. Légère et de courte durée avec l'eau carbonatée, l'augmentation des globules blancs devient considérable et de longue durée avec la bile, ses sels, et ses pigments.

Il ressort de ces numérations que le liquide d'excrétion

hépatique ou ses principes constituants entraînent, quand ils pénétrent dans la circulation sanguine, une augmentation considérable du nombre des leucocytes.

La bile et ses principes se comportent donc comme les substances toxiques dont l'action sur les globules blancs a été bien mise en lumière ces dernières années.

C'est là, sans doute, un processus de défense de l'organisme comparable à celui que l'on observe dans l'infection.

Si l'agent toxique est introduit en trop grande quantité, les leucocytes ont beau se multiplier, ils cèdent bientôt sous l'action du poison et meurent de même que les hématies. Feltz et Ritter l'on maintes fois constaté chez leurs chiens.

La multiplication des leucocytes qui suit l'introduction d'une substance dans l'organisme est la preuve de la toxicité de cette substance. La mort des globules blancs indique que l'organisme va bientôt céder.

## CHAPITRE V

### Action de la bile sur le pouls, la respiration, la tension sanguine

Depuis les travaux de Bouillaud, tout le monde est d'accord pour constater que l'ictère simple s'accompagne toujours d'un ralentissement du pouls. L'accélération des battements du cœur qui survient au décours d'un ictère fait redouter au clinicien une complication de nature infectieuse.

Le simple raisonnement devait attribuer à la bile un rôle capital dans la production du phénomène. L'expérience vînt plus tard confirmer cette vue de l'esprit. Elle établissait, d'une façon certaine, que le liquide de sécrétion hépatique est, à lui seul, capable d'influencer le cœur en ralentissant ses mouvements. Nous empruntons à Feltz et Ritter les résultats de leurs travaux. Des expériences faites sur des chiens leur prouvent que des injections de bile, à faibles doses, mais souvent répétées, amènent toujours la diminution du nombre des contractions du cœur. Voici quelques exemples à l'appui de cette assertion. Un chien âgé de huit mois, robuste et bien portant, dont le pouls bat à 140, reçoit dans la veine crurale une injection de 20 centimètres cubes de bile. Son pouls descend en peu de

temps à 120. Un autre chien reçoit une injection de 25 centimètres cubes de bile dans la veine jugulaire. Avant l'injection son pouls bat à 120. Quelques instants plus tard il est descendu à 92. Sur un autre sujet l'injection de bile fait descendre le nombre des palpitations de 110 à 90, 80 et même 60 à la minute. La bile a donc sur les battements du cœur une influence qui se manifeste par un ralentissement évident de ceux-ci.

La respiration, elle aussi, traduit l'action nocive de la bile sur l'organisme. L'injection de ce liquide ralentit les mouvements respiratoires comme elle diminue le nombre des contractions cardiaques. Les expériences que nous venons de signaler sont, à ce sujet encore, sans équivoque. Chez le premier animal en observation, le passage de la bile dans le sang fait tomber de 22 à 17 à la minute les mouvements respiratoires; chez le second qui respire 13 fois à la minute, l'injection du liquide fait tomber à 8 le nombre des respirations.

Enfin la bile a sur la tension sanguine une action évidente et constante qui se révèle par une diminution notable de celle-ci. Invariablement la présence de bile dans le sang est suivie d'une chute de la pression correspondant à un ou plusieurs centimètres de mercure.

Ces observations bien conduites, faites sur des animaux non traumatisés, semblent bien mettre en lumière l'action nocive de la bile sur le pouls, la respiration, la pression du sang.

Un autre problème se posait dès lors à l'esprit des expérimentateurs : quel est le principe de la bile capable de produire cet effet ?

Des injections veineuses faites avec des solutions de bilirubine, de biliprasine, de bilifuschine n'ont donné aucune modification du pouls, de la respiration et de la tension sanguine. Les fortes doses jusqu'à 3 et 4 grammes de même que les doses légères mais souvent répétés sont restées sans aucun résultat. Il était donc possible de négliger de suite l'action des pigments biliaires sur les phénomènes qui nous occupent.

Quant à la cholestérine introduite dans le sang, elle ne peut en aucun cas influencer la circulation, la respiration, la tension, tant qu'elle est dissoute. Elle ne pourrait jouer un rôle qu'autant qu'elle ferait embolie dans les parois propres du cœur, dans les poumons ou dans les centres nerveux qui président aux fonctions de circulation. La cholestérine n'est pas un agent toxique, elle ne devient que mécaniquement cause de troubles circulatoires ou respiratoires.

Seuls les sels biliaires ont une action sur le pouls sur la respiration, sur la tension sanguine.

Pour étudier cette influence, voici comment Feltz et Ritter expérimentaient :

Au lieu d'empoisonner des animaux en leur administrant des doses relativement fortes de sels biliaires, « ils se sont contentés de les impressionner et de ne provoquer que des vomissements et de la diarrhée bilieuse. Pour atteindre ce but, ils ont pris une solution au 1/10 des sels biliaires, glycocholate et taurocholate de soude, dans les proportions où ces sels se trouvent dans la bile. Cette solution marque au densimètre 1020. Les doses suffisantes pour un commencement d'empoisonnement varient entre 20 et 25 centimètres cubes. En agissant ainsi, on crée un état patholo-

gique de 5 ou 6 heures, temps nécessaire à l'élimination plus ou moins complète de la substance toxique. Si l'on ne prend pas les précautions indiquées, on contamine le sang, on dissout le globule sanguin, si bien que les accidents ne sont plus du tout comparables à ceux que l'on observe dans les ictères simples. L'on se place en effet en présence d'une complication qui influence d'une manière trop accentuée les fonctions de circulation, de respiration.

Voici les résultats auxquels sont arrivés les expérimentateurs :

I. Chien âgé de huit mois. Pouls : 120 ; respiration : 12 à la minute. L'animal reçoit une injection dans la veine crurale, de 30 centimètres cubes de la solution biliaire. Des vomissements surviennent ; il sont abondants, séreux, puis bilieux. L'animal est pris de diarrhée. On observe du ptyalisme. Les phénomènes cessent au bout de 5 heures. A ce moment : pouls : 104 ; respiration : 9. Huit heures plus tard, le chien est revenu à l'état normal, sauf un ralentissement du pouls qui subsiste longtemps après l'élimination des sels biliaires.

II. Chien vigoureux. : Pouls 130 ; respiration : 25. L'animal reçoit une injection dans la veine jugulaire droite de 20 centimètres cubes de la solution de sels biliaires. Il se produit, peu de temps après, des vomissements, du ptyalisme, de la diarrhée. Vingt minutes après l'opération pouls : 92 ; respiration : 18. Cinq heures plus tard, à la cessation des phénomènes pathologiques : Pouls : 84 ; respiration 16.

Afin de se rendre compte du moment précis où l'injection des sels biliaires commence à produire son action, les

expérimentateurs enregistrent, aussitôt après l'opération, le nombre des pulsations, des respirations et la pression du sang.

Voici les résultats qu'ils obtiennent :

Chien de dix mois. Pouls : 108 ; respiration : 14 ; pression sanguine : 13.5. L'animal reçoit une injection de 25 centimètres cubes de la solution biliaire. Ptyalisme, vomissements, diarrhée. Une demi heure plus tard : pouls : 60 ; respiration : 12 ; pression : 11,5.

De ces faits, il résulte que sous l'influence des sels biliaires, à faibles doses, il se produit une diminution rapide des contractions cardiaques. Sous la même action la tension artérielle faiblit très sensiblement, les mouvements respiratoires diminuent de fréquence tout en restant réguliers.

Sans pousser si loin l'expérimentation, Röhrig avait déjà, en 1863, produit le ralentissement du pouls chez des animaux en leur injectant de la bile dans le système veineux.

En 1889, Spallita renouvelait les expériences de Feltz et Ritter et arrivait aux mêmes conclusions. MM. Gilbert et Lereboullet obtenaient les mêmes résultats.

Enfin en 1897 M. Bardier reprenait cette étude, en se servant du lapin comme animal d'observation. De ses travaux il conclut que « la bile du bœuf, injectée dans la veine auriculaire d'un lapin, ralentit aussitôt le rythme du cœur ». Une très faible dose de bile. un demi à un centimètre cube. suffit pour provoquer ces troubles. Cette action de la bile est constante et se manifeste après chaque injection. Le ralentissement du cœur qui suit une injection faible est de très courte durée.

Il resterait un dernier point à élucider. Comment les sels biliaires agissent ils ? Ont-ils une action directe sur la fibre musculaire cardiaque. ou n'influencent-ils le cœur que par l'intermédiaire du système nerveux ? Pour Feltz et Ritter, les acides biliaires agissent sur la fibre musculaire seule ; Spallita pense au contraire que ces sels agissent sur les nerfs cardiaques modérateurs.

Nous n'essaierons pas de résoudre cette question. Elle n'a qu'un rôle secondaire pour notre étude.

Le but que nous avions en vue était d'établir que l'introduction de bile dans le sang ralentit les mouvements du cœur, diminue le nombre des mouvements respiratoires, enfin abaisse la tension sanguine.

## CHAPITRE VI

### Action de la bile sur la température.

Feltz et Ritter avaient déjà signalé, en 1874, l'action de la bile sur la thermogénèse. Ils avaient constaté, sur leurs chiens, en outre des phénomènes cardiaques et respiratoires, un abaissement marqué de la température. Chez tel animal à qui l'on avait injecté 30 centimètres cubes de solution biliaire, la température était tombée de 39,5 à 37,5. Chez tel autre le thermomètre était descendu de 39,4 à 38.2 à la suite d'une injection de même substance.

En 1894, MM. Charrin et Carnot reprenant cette étude, sont arrivés aux mêmes conclusions. Ces auteurs commencent par lier le cholédoque de leurs animaux afin de retenir la sécrétion biliaire dans le sang. Un abaissement de la température fut, de suite, constaté chez les opérés.

Toutefois, la mortalité était grande parmi les sujets d'expériences et la part qui revenait au choc opératoire bien difficile à établir.

Ce procédé fut de suite abandonné et remplacé par celui de l'injection sous-cutanée et de l'injection veineuse.

Les résultats sont constants et suffisamment marqués

pour ne donner lieu à aucune équivoque. « Lorsque l'on injecte sous la peau de la bile de mouton à des lapins on diminue toujours le nombre des calories produites, pourvu que l'on fasse pénétrer une dose égale, au moins, à 2 centimères cubes par kilogramme. »

Cette diminution est proportionnelle à la quantité de bile injectée. « Avec cinq centimètres cubes, pour un animal de 2.000 grammes environ, elle ne dépasse guère une calorie. Avec huit ou dix on arrive à un abaissement de deux, de trois, abaissement qui parfois, avec douze centimètres cubes, se rapproche de 4. Le lapin ne rayonne plus que le quart, le tiers ou même la moitié de ce qu'il fournit à l'état normal ; de 8 à 10 calories, il tombe à 4, à 6. »

La température rectale descend de 1/2 à 1 degré et même davantage, avec les volumes de 7, 11, 12 centimètres cubes ; au lieu de 38°9, chiffre noté avant l'injection, on trouve 38°, 37°6 après l'injection.

Les indications thermométriques étant soumises à une foule d'erreurs : humidité, sécheresse des parois sur lesquelles on applique l'instrument, etc..., MM. Charrin et Carnot ne font désormais usage que du calorimètre.

Les courbes obtenues indiquent que la diminution dans la thermogénèse a une durée également proportionnelle au volume de bile injectée. Avec 5 centimètres cubes de bile, cette diminution persiste pendant une demi-journée ; avec 12 centimètres cubes, le rayonnement est encore amoindri après un jour entier.

La bile décolorée par le noir animal ne jouirait pas pour ces auteurs du même pouvoir hypothermisant. « Dans ces conditions, à doses égales, la décroissance du rayonnement

est inférieure d'un quart, d'un tiers, à ce qu'elle est quand on use du liquide coloré. »

Les pigments auraient donc un rôle capital dans la production du phénomène.

En résumé, les tissus vivants produisent moins de chaleur lorsque la bile les baigne.

## CHAPITRE VII

### Action de la bile sur le système nerveux.

Nous avons vu, au cours de cette étude, combien les phénomènes nerveux étaient fréquents dans l'intoxication biliaire. Lorsque Feltz et Ritter expérimentaient sur le chien, et qu'ils essayaient de dégager la relation qui existait entre la présence de la bile dans le sang et l'altération des hématies, nous avons vu leurs animaux succomber en présentant, tous, des manifestations nerveuses très nettes Secousses musculaires, tremblement, convulsons toniques-convulsions cloniques, tels sont les symptômes qu'ils présentaient toujours avant de mourir. C'est que la bile est un poison énergique du système nerveux. Pour s'en convaincre, il n'y a qu'à lire les unes après les autres les observations relatives aux cas d'ictères graves. Dans cette affection où, par suite de l'insuffisance hépatique, les poisons n'étant plus éliminés par la bile restent dans le sang, les troubles nerveux tiennent une place importante dans la symptomatologie. Ce sont tantôt des phénomènes d'excitation : délire, troubles dyspnéiques, hoquet, insomnie, tremblement des lèvres, soubresaut des tendons,

mouvements convulsifs : tantôt des phénomènes de dépression : somnolence, torpeur, stupeur, coma. Ces troubles d'excitation et de dépression peuvent se combiner ou se suivre sans règle fixe. Souvent ce sont les symptômes de dépression qui ouvrent la scène, et plus tard apparaissent les symptômes d'excitation suivis eux-mêmes du coma terminal.

Il nous semble superflu d'insister davantage sur une donnée que l'expérimentation et la clinique ont constaté tant de fois et prouvé d'une façon indiscutable. Il n'est méconnu pour aucun clinicien que les phénomènes nerveux constituent, avec l'ictère et les hémorrhagies, le trépied sur lequel repose le diagnostic de l'ictère grave.

Nous voudrions seulement rapporter ici quelques expériences que Bickel fit à Genève en 1897. Si elles ne sont pas plus démonstratives que ce que nous avons pu, maintes fois, observer auprès des malades atteints d'ictère grave, elles auront du moins cet avantage de nous donner une idée de la rapidité avec laquelle, chez les animaux, la bile se révèle comme un toxique énergique vis-à-vis du système nerveux.

C'est à Genève, dans le laboratoire de M. Prévost, que Bickel conduit ses expériences. « Elles sont relatives, dit-il, à l'influence qu'a la bile ou les sels biliaires quand on les applique directement sur la surface des hémisphères cérébraux ». Les animaux choisis sont : le chat, le chien, le cochon d'Inde, le rat, le lapin.

Voici comment Bickel expose sa méthode et les résultats qu'il a obtenus :

« Les animaux étant anesthésiés, je mettais à nu une

partie de la surface du cerveau, et je badigeonnais la couche corticale ainsi découverte avec les substances suivantes : extrait de bile de bœuf, extrait de bile de chien, taurocholate et glycocholate de soude. Quelle que fût la substance employée et la partie de la substance cérébrale où je l'appliquai, j'ai toujours observé les mêmes symptômes. Chez le chien, le chat, le lapin, le cochon d'Inde, le rat, l'application de bile concentrée ou de sels biliaires sur la surface d'un hémisphère et à quelque niveau que ce fût, a provoqué, au bout de quelques minutes, des accès de convulsions surtout caractérisés dans le côté opposé à l'hémisphère sur lequel j'appliquais la substance. Chez le cochon d'Inde, au contraire, les symptômes convulsifs se sont surtout montrés du même côté que l'hémisphère impressionné par la bile.

Les convulsions que j'ai observées apparaissaient au bout de quelques minutes ; elles se manifestaient sous forme de convulsions cloniques et toniques atteignant d'abord les muscles de la machoire et envahissant ensuite les quatre membres. Mouvements convulsifs de la face, mouvements de va-et-vient des membres, souvent plus accusés du coté opposé à la lésion. Dans d'autres cas, j'ai observé des mouvements de translation variables dans leurs formes : tantôt ils prenaient le type du mouvement de manège, tantôt celui de rotation sur l'axe, de translation latérale ou de recul. Les membres opposés à la lésion ont souvent offert un certain degré de parésie. Un des chiens a semblé offrir une véritable altération de la vue. Il y eut souvent une perte plus ou moins durable de la connaissance, souvent de la salivation. »

Chez les animaux qui survécurent aux accidents, on peut diviser en trois périodes l'ensemble des phénomènes observés consécutivement à l'application de bile, sur les centres cérébraux :

Une première caractérisée par des crampes convulsives, de courte durée, sans perte de connaissance ;

Une seconde caractérisée par des convulsions plus intenses, plus longues, avec excitation cérébrale, course désordonnée, salivation, perte de connaissance ;

Une troisième enfin, pendant laquelle les accès diminuent de nombre et d'intensité. On observe un certain état de torpeur suivi du retour à la santé.

Chez les animaux, au contraire, qui succombèrent à l'application de bile, la torpeur qui avait suivi l'excitation première, fut elle-même rapidement suivie d'un véritable coma dans lequel moururent les sujets d'expérience.

En résumé la bile ou les sels biliaires, en application à la surface du cerveau provoque chez les animaux des phénomènes cérébraux caractérisés par des convulsions, par la perte de connaissance. Ces substances agissent à la façon de tous les poisons du système nerveux qui, après l'avoir excité, finissent par le déprimer, l'anéantir.

## CHAPITRE VIII

### Action de la bile sur le muscle.

L'action de la bile sur les muscles fut étudiée en 1904, par MM. Gilbert, Lereboullet et Weil.

Depuis longtemps frappés de ce fait que les malades atteints de cholémie présentaient à l'examen électrique une hyperexcitabilité musculaire des plus appréciables, ces auteurs ont été amenés à transporter la question dans le domaine de l'expérimentation.

Voir si la cholémie expérimentale produit l'hyperexcitibilité musculaire ; et, si elle la produit, à quels éléments de la bile est due cette action sur le muscle ? telle est la double solution que M. Gilbert et ses élèves se proposent de résoudre.

L'animal choisi est la grenouille ; les observations porteront sur le gastro cnémien de cet animal.

Une première série d'expériences, qui serviront de type de comparaison avec celles qui vont suivre, donnent d'abord le tracé de la contraction musculaire sous la seule action du courant électrique. Il peut se traduire ainsi : ligne d'ascension presque verticale, avec légère obliquité ;

plateau avec ressaut plus ou moins accentué : ligne de descente fortement oblique et revenant à peine à l'horizontale au moment où commence une nouvelle contraction. Le tracé de la contraction musculaire ne subit, avec le temps, ni dans sa durée, ni dans son amplitude, de grandes modifications. Au bout d'une heure, il a sensiblement le même aspect.

Munis de ce tracé-type, les auteurs injectent dans le sac lymphatique dorsal de l'animal un liquide faiblement sodique et albumineux qui servira plus tard de véhicule aux sels et aux pigments biliaires. Sous l'action du courant, le tracé de la contraction musculaire reste absolument identique au premier tracé. On n'observe aucune modification d'amplitude ni de durée. Le véhicule employé n'aura donc aucune action sur l'excitabilité musculaire.

On injecte alors 1 centimètre cube de solution de bilirubine à 1/1.600, un demi-milligramme. On obtient une hyperexcitabilité rapide et manifeste. Le premier tracé recueilli dix minutes après l'injection témoigne déjà d'une brièveté plus marquée, d'une amplitude plus grande de la contraction musculaire,

Ces caractères atteignent leur maximum cinquante minutes après l'injection. A ce moment, le tracé est constitué de la façon suivante : ligne d'ascension presque verticale, plus élevée qu'à l'état normal suivie d'une ligne de descente presque verticale également, qui revient au point de départ si la contraction reste isolée ; cette ligne de descente est, elle-même, suivie d'une ligne horizontale jusqu'à la contraction suivante. Plus souvent, du fait du passage de deux ondes électriques, la ligne de descente n'atteint pas

le point de départ : elle est suivie, avant d'y arriver, d'une nouvelle ligne d'ascension, puis d'une ligne de descente regagnant l'horizontale en formant avec elle un angle légèrement obtus. Ces caractères du tracé prouvent que la contraction est plus brusque, plus haute et plus brève, qu'il y a hyperexcitabilité manifeste.

Des solutions plus concentrées, 1/900, donnent des résultats analogues, mais moins durables et moins accentués. Dans le cas précédent, l'hyperexcitabilité persiste une heure et demie ; ici, elle commence à diminuer au bout d'une heure. Le phénomène devient absolument passager si l'on se sert de solutions plus concentrées encore. Il semble donc que des doses faibles de bilirubine aient une action plus marquée sur l'hyperexcitabilité que des doses fortes.

Les résultats obtenus avec les sels biliaires ont été différents suivant que les expérimentateurs se sont servis de solutions faibles ou de solutions fortes. Dans le premier cas, le tracé est tout à fait comparable à celui que donne la bilirubine ; cependant, l'hyperexcitabilité musculaire n'est que de courte durée. Une heure trente après l'injection il a repris son aspect initial.

Dans le second cas, sous l'action des solutions fortes, les phénomènes sont inverses. A une très légère hyperexcitabilité succède une diminution rapide de toute réaction musculaire. La ligne d'ascension est devenue très oblique ; la ligne de descente également très allongée ; l'amplitude a diminué considérablement, si bien qu'au bout de 60 minutes, le tracé est représenté par une simple ondulation.

Les sels biliaires, à faibles doses, jouissent donc d'un

pouvoir excito-moteur modéré ; à forte dose, ils amènent un épuisement musculaire rapide. Le muscle ne répond plus à l'excitation électrique ; le tracé de la contraction est à peine perceptible.

MM. Gilbert et Lereboullet expérimentent ensuite l'action de la bile elle-même sur la physiologie du muscle. La bile fistulaire se conduit, vis-à-vis de lui, à la façon des sels que nous venons d'étudier. Les faibles doses amènent une hyperexcitabilité des plus marquées et caractérisées par l'augmentation de l'amplitude, la brusquerie, la brièveté de la contraction. Les fortes doses amènent rapidement des phénomènes inverses. Au bout de cinquante minutes, il n'y a plus qu'une faible ondulation sur le cylindre inscripteur où chaque contraction est à peine marquée par un léger soulèvement du style.

La bile vésiculaire a donné des résultats assez différents. Même diluée, elle a produit d'abord une légère hyperexcitabilité, suivie rapidement d'un épuisement musculaire tel que la contraction ne se traduisait plus que par une ligne horizontale.

Nous trouvons l'explication de ces résultats, si opposés suivant les différentes biles employées dans le *Dictionnaire de physiologie* de Richet. Groupant les analyses faites par les divers auteurs, Dastre conclut que la bile fistulaire contient environ quinze fois moins de sels biliaires que la bile vésiculaire.

Ces expériences prouvent d'une façon absolument nette que les sels biliaires ont une action des plus nocives sur les muscles qu'ils arrivent rapidement à paralyser. La dose nécessaire, pour atteindre ce résultat, n'est pas con-

sidérable, puisque MM. Gilbert et Lereboullet ont vu une paralysie complète du gastro-cnémien de la grenouille succéder à une injection de bile en nature.

*
* *

Il sera difficile de soulever contre les expériences que nous venons de relater, l'objection que nous avons faite à celles de MM. Prévost et Binet, lorsqu'ils voulaient démontrer l'action cholagogue de la bile. Les animaux dont se sont servis les expérimentateurs auxquels nous empruntons les résultats, sont des sujets normaux. Ils n'ont subi qu'un léger traumatisme incapable de modifier, à lui seul, la nature de leurs fonctions physiologiques. Feltz et Ritter ne pratiquaient sur leurs chiens qu'une injection veineuse. Bickel ne leur faisait subir qu'une vulgaire trépanation. Gilbert et Lereboullet se contentaient de mettre à nu les muscles de leurs grenouilles.

Qui pourrait soutenir que ces minimes interventions soient comparables à une laparotomie et qu'elles soient comme celle-ci, suffisantes pour rendre discutables les résultats obtenus ?

Seule, la substance employée pouvait donner naissance aux phénomènes observés. La bile agissait toujours à la façon d'un toxique énergique. Ici, elle se révélait comme un poison du cœur, là comme un poison du système nerveux. Ici, elle portait son action sur le muscle qu'elle arrivait à paralyser ; là sur les éléments figurés du sang qu'elle détruisait.

Lorsque nous aurons fait observer que ces manifestations artificielles du poison biliaire sont identiques aux symptômes que l'on trouve en clinique chez les ictériques, nous aurons prouvé que la bile est la seule cause des phénomènes pathologiques que nous avons passés en revue dans cette étude.

## CHAPITRE IX

### Emploi thérapeutique.

Nous avons montré dans les chapitres qui précèdent l'action néfaste qu'exerce la bile sur les tissus et les principaux appareils de l'organisme, lorsque cette substance est injectée en grande quantité dans le système circulatoire.

Mais à ces doses, nous dira-t-on, tous les médicaments sont toxiques quand ils sont administrés par la voie veineuse. La cocaïne, l'arsenic, l'opium, sont des poisons d'une activité nocive bien supérieure à celle de la bile : faudra-t-il pour autant priver les malades de leur précieux concours ? Les doses faibles en injection veineuse, la voie gastrique, donneront-elles naissance aux mêmes accidents ? Ne sont-elles pas, au contraire, susceptibles de rendre de grands services à la thérapeutique ?

Voyons rapidement ce que nous sommes en droit de répondre à cette double question.

Et d'abord, que va-t-il se passer lorsque l'on administrera de la bile, à petites doses, par la voie veineuse ?

Comme dans toute intoxication l'organisme va lutter contre le poison envahisseur et chercher à s'en débarrasser

ou à le tranformer de façon à le rendre moins dangereux ou plus facilement éliminable. En un mot des symptômes de réaction vont se manifester.

Les moyens de défense dont va se servir l'organisme peuvent être divisés en deux groupes : il lutte avec les cellules fixes de ses tissus, ou à l'aide de ses éléments mobiles.

Nous avons vu dans un chapitre précédent le rôle des leucocytes dans l'empoisonnement biliaire ; en présence d'une dose moins considérable de poison les leucocytes vont se comporter de la même façon, ils vont se multiplier. Mais au lieu de finir par succomber sous l'intensité de l'intoxication, dans le cas qui nous occupe ils resteront maîtres de la situation, et empêcheront pour une part l'action nocive de la bile sur l'économie.

Le revêtement cutané, lui aussi, luttera pour la défense commune ; il fixera les pigments, peut-être aussi les sels, et du fait de sa desquamation et de celle de ses annexes, il entraînera ces substances toxiques au dehors.

Les glandes surtout agiront dans le même sens.

Le rein débarrasse l'organisme à la fois des pigments et des sels biliaires. Ces derniers apparaissent rapidement dans les urines et avant les pigments qui sont éliminés, soit en nature, soit sous forme d'urobiline.

La glande mammaire peut éliminer une certaine quantité de pigments biliaires : on a retrouvé ces éléments de la bile dans le lait. Il en est de même des glandes sudoripares ; MM. Leubé et Tessier ont trouvé de la bilirubine dans la sueur.

Enfin les glandes salivaires, les glandes gastriques et

intestinales participent à la réaction commune. Nous avons vu que les premières manifestations de la présence de la bile dans le sang étaient le ptyalisme, les vomissements et la diarrhée.

Par contre, les autres glandes de l'économie paraissent, jusqu'à plus ample informée, dénuées de tout rôle actif dans l'élimination du poison biliaire.

Il est facile de conclure qu'avec de telles ressources l'organisme aura vite fait de chasser hors de lui-même la substance que l'on aura voulu y introduire.

Si l'on se sert de la voie gastrique nous nous heurtons aux mêmes difficultés.

Supposons qu'une certaine quantité de bile arrive dans l'intestin ; que va-t-il se passer ? M. Bouchard nous le dit dans ses « Leçons sur les auto-intoxications. »

La matière colorante est précipitée subitement dans l'intestin au contact du chyme acide qui le rend insoluble et empêche qu'elle soit résorbée. Les acides biliaires, au contact d'un suc digestif inconnu, se transforment en glycocolle et taurine d'une part, en acide cholique d'autre part. Le glycocolle et la taurine sont résorbés et l'acide cholique, transformé en un produit insoluble la dyslisine, est évacué avec les déchets.

« La matière colorante et les acides biliaires qui sont toxiques les uns et les autres, dit encore M. Bouchard, devenant insolubles dans l'intestin, il n'y a pas lieu de s'étonner que, malgré la grande quantité de bile déversée dans le tube digestif, aucune intoxication ne se réalise. » Qu'il nous soit permis d'ajouter que dans ces conditions il n'y a pas lieu de s'étonner davantage que la bile n'ait

aucune valeur thérapeutique. Le glycocolle et la taurine revenant au foie sont bien incapables d'augmenter la sécrétion biliaire ou d'exciter les contractions vésiculaires. La substance précipitée est également incapable, à faibles doses, d'augmenter le péristaltisme intestinal au point de lutter avec succès contre la constipation. Pour arriver à ce dernier résultat, il faudrait employer des quantités de bile si considérables qu'elles ne seraient pas d'un usage possible en thérapeutique.

Or, c'est ce liquide que les partisans de l'opothérapie biliaire voudraient faire entrer dans la thérapeutique !

Nous ne saurions, pour notre part, nous ranger à cet avis.

Nous ne voyons dans la bile qu'un médicament inutile ou nuisible. Inutile, lorsqu'il est donné à petites doses ; dans ce cas, il ne peut avoir d'action sur l'organisme qui l'élimine avec rapidité : le ptyalisme, la diarrhée, les vomissements, la leucocytose, sont autant de moyens de défense qui ont bientôt raison du toxique ingéré.

Des doses de bile plus notables, ou ce qui revient au même, la répétition de petites doses amènent chez les sujets d'expérimentation des accidents d'autant plus sérieux que l'élimination est moins rapide. « Au fur et à mesure que l'on se rapproche de ce que l'on pourrait appeler le point de saturation de l'organisme par la bile », on voit survenir des accidents de plus en plus graves : diarrhée, vomissements, urines sanglantes, amaigrissement, accidents nerveux, troubles cardiaques et respiratoires, qui indiquent une intoxication réelle et profonde. La bile n'est plus inutile, elle est nuisible, dangereuse.

A la fin de ce modeste travail, le moment n'est plus aux discussions. Nous ferons appel au simple bon sens. La bile est un liquide excrémentitiel que la nature s'efforce de rejeter au dehors ; ne serait-ce pas aller contre ses lois que de reprendre ce liquide pour le faire rentrer dans l'organisme ? A ce compte, il serait aussi logique de prescrire de l'urine aux malades atteints de coliques néphrétiques ; d'ordonner aux constipés des pilules faites avec les déchets que l'intestin élimine chaque jour avec un soin minutieux. Nous ne croyons pas cet usage sur le point d'entrer dans la médecine.

## CONCLUSIONS

I. — Des travaux récents ont attribué à la bile une action cholagogue : ils ont conduit les thérapeutes à employer ce liquide dans le traitement de la lithiase biliaire.

II. — Les expériences tendant à prouver l'action cholagogue de la bile sont discutables, parce que :

Les expérimentateurs ne reconnaissent pas tous cette action de la bile sur la sécrétion biliaire ;

Les animaux en expérience sont sous le coup d'un traumatisme ; les phénomènes physiologiques peuvent être troublés, et, de ce fait, les résultats peuvent être erronés.

III. — Les observations cliniques, tendant à prouver les heureux effets de l'opothérapie biliaire, dans la lithiase biliaire, sont également discutables.

IV. — La bile n'est pas utilisable en thérapeutique ; c'est un liquide excrémentitiel, doué d'une grande toxicité.

V. — Cette toxicité se manifeste sur les tissus et les grands appareils de l'organisme.

VI. — La bile est un poison du sang dont elle détruit

les globules rouges, les globules blancs, mettant en liberté l'hémoglobine des hématies, donnant naissance à l'hémoglobinurie.

VII. — La bile est un poison du cœur dont elle ralentit les mouvements. Son action se fait sentir sur la tension sanguine, sur la température qu'elle abaisse : sur la respiration qu'elle ralentit.

VIII. — La bile est un poison du système nerveux. Son action sur les centres se manifeste par des convulsions.

IX. — La bile est un poison du muscle qu'elle met en état d'hyperexcitabilité passagère qu'elle paralyse ensuite.

En résumé, nous rejetons l'emploi d'un médicament dont le succès n'est basé que sur des faits discutables, et dont l'usage peut être un danger pour l'économie.

Vu : Le Président de la Thèse,
G. POUCHET.

Vu : Le Doyen,
DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

# BIBLIOGRAPHIE


Hippocrate. — Œuvres complètes publiées par Anucius Fœsius (Genève, 1657). Traduction française de Littré (1839-1853).

Celse. — De re medica (40 avant J.-C.).

Pline. — Histoire naturelle (1er siècle ap. J.-C.)

Dioscoride. — Matière médicale (1er siècle, ap. (J.-C.)

Nicolas Pœpisitus. — Antidotarium Nicolai (Venise 1471).

Chauliac (Guy de). — Grande chirurgie (1370). Traduction Laurent-Joubert (1592).

Paracelse. — Opera medico chirurgica (1527).

Duchesne de la Violette. — Pharmacopée des dogmatiques réformée (1624). Conseils de médecine à l'usage des principaux savants étrangers.

Lemery (Nicolas). — Cours de chimie, 1675.

— Pharmacopée, 1689.

Barrier. — *Thèse*, Paris, 1903-04.

Doyon et Morat. — Traité de physiologie.

Gilbert et Carnot. — Congrès de Montpellier, 1898.

Lépinois. — Etude historique, chimique, pharmacologique des principales préparations organo-thérapiques, Paris, 1899.

Prévost et Binet. — *Rev. méd. de la Suisse romande*, 1888.

Bouchard. — Pathologie interne. — Auto intoxications, 1887.

Richet. — Dictionnaire de physiologie. Article Bile.

Pautré. — *Thèse*, Paris, 1904.

Bokai. — *Pest. med. chir. Presse*, 1890, nº 24.

Feltz et Ritter. — *Journal de l'anatomie et de la physiologie*, 1874-1876.

Vaquez. — Comptes rendus de la société de biologie, 1902.

Gilbert Lereboullet. — Comptes rendus de la société de biologie, 1902.

Ribière. — *Thèse*, Paris, 1902-1903.

Spallita. — *Arch. p. l. sc. méd.*, 1887. Unt. z. Naturlehre v. Moleschotts.

Bardier. — Société de biologie, 1897.

Rohrig. — *Nell' Archivo der Heilk*, 1863.

Charrin et Carnot. — Société de biologie, 1894.

Bickel. — Comptes rendus des séances de l'Académie des sciences, 1897.

Gilbert, Lereboullet, Weil.— Comptes-rendus de la société de biologie, 1904. *Journal de physiothérapie* 1904.

# THÈSE

POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE